El efecto de la vitamina D sobre las caídas: Una revisión sistemática y metaanálisis

Autores: Mohammad Hassan Murad, Khalid B. Elamin, Nisrin O. Abu Elnour, Mohamed B. Elamin, Aziz A. Alkatib, Mitra M. Fatourechi, Jaime P. Almandoz, Rebecca J. Mullan, Melanie A. Lane, Hau Liu, Patricia J. Erwin, Donald D. Hensrud y Victor M. Montori

Fuente de artículo traducido:

Mohammad Hassan Murad, K. B. (2011). The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

ABSTRACTO

Contexto: La vitamina D tiene efectos sobre la salud ósea y muscular, y es probable que disminuya el riesgo de caídas en la población geriátrica.

Objetivo: El propósito de esta revisión sistemática es resumir la evidencia existente sobre el uso de vitamina D y su efecto en el riesgo de caídas.

Fuentes de datos: Realizamos búsquedas en bases de datos electrónicas desde su inicio hasta agosto de 2010.

Selección de estudios: Los estudios elegibles fueron ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que la intervención fue la administración de vitamina D y se reportó la incidencia de caídas.

Extracción de datos: Dos investigadores de manera independiente y por duplicado extrajeron las características de los estudios, su calidad metodológica y los datos de los resultados.

Síntesis de datos: Se estimó el odds ratio y su intervalo de confianza del 95% para cada estudio, y se agruparon utilizando el modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Identificamos 26 ensayos clínicos elegibles de calidad metodológica moderada, que incluyeron un total de 45,782 participantes, en su mayoría adultos mayores y mujeres. El uso de vitamina D se asoció con una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de caídas (odds ratio para presentar al menos una caída, 0,86; intervalo de confianza del 95%, 0,77-0,96). Este efecto fue más evidente en pacientes que presentaban deficiencia de vitamina D al inicio y en los estudios donde se administró calcio en combinación con la vitamina D. La calidad de la evidencia fue de baja a moderada, debido a la heterogeneidad entre los estudios y el posible sesgo de publicación.

Conclusiones: La suplementación con vitamina D en combinación con calcio reduce el riesgo de caídas. La disminución observada en los estudios sin administración combinada de calcio no alcanzó significancia estadística. La mayor parte de la evidencia proviene de ensayos clínicos que incluyeron principalmente a mujeres de edad avanzada.

La vitamina D ejerce una amplia variedad de efectos, incluyendo aquellos relacionados con la función física. Esta diversidad de efectos se debe, en parte, a que la mayoría de los tejidos del organismo contienen receptores para la 1,25-dihidroxivitamina D. Por ejemplo, la presencia de receptores en el tejido muscular esquelético influye en la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la miopatía, la debilidad muscular y el dolor muscular (1). El tratamiento de la insuficiencia de vitamina D mediante su suplementación puede conducir a una mejoría en la fuerza del músculo cuádriceps, medida a través de la contracción voluntaria máxima, la tasa de relajación máxima y otros parámetros fisiológicos de evaluación muscular, independientemente de si los pacientes presentaban o no afectación ósea (2). Por lo tanto, la suplementación con vitamina D podría mejorar los resultados funcionales, particularmente la incidencia de caídas, las cuales se asocian a complicaciones graves.

La Sociedad de Endocrinología conformó un comité de expertos para desarrollar guías de práctica clínica en relación al uso de la vitamina D. Con el propósito de sustentar en la formulación de recomendaciones, se realizó una revisión sistemática de la literatura para resumir de manera cuantitativa y cualitativa la evidencia disponible sobre el efecto de la suplementación con vitamina D en la prevención de caídas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El informe de esta revisión sistemática, realizada de acuerdo a un protocolo preestablecido, cumple con la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (3) y fue aprobado por el Comité de expertos sobre Vitamina D de la Sociedad de Endocrinología. La calidad del conjunto de evidencia se evaluó utilizando los métodos GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (4).

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que reclutaron individuos adultos que recibieron suplementación con vitamina D y un grupo control paralelo que no recibió esta intervención. Se excluyeron los estudios en los que la intervención fue calcitriol o alguno de sus análogos. El resultado principal de interés fueron las caídas. Se incluyeron los estudios independientemente del idioma, tamaño de la muestra o duración del seguimiento. Se excluyeron los artículos de revisión, comentarios y cartas que no contenían datos originales, así como los estudios que únicamente reportaron la correlación de los niveles de vitamina D con los resultados, sin proporcionar una intervención para aumentar la vitamina D en los participantes.

Identificación de los estudios

Una bibliotecaria especializada en búsquedas bibliográficas diseñó y llevó a cabo la estrategia de búsqueda electrónica con el aporte de los investigadores del estudio con experiencia en la realización de revisiones sistemáticas. Para identificar los estudios elegibles, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, SCOPUS, PEDRO, y bases de datos médicas regionales (KoreanMed, Scielo, LILACs, Imbiomed, Index for Australian medical literature, Eastern Mediterranean Index, IndMed, ExtraMed) hasta agosto de 2010. La búsqueda se realizó utilizando términos MeSH, palabras de texto y palabras clave

acordes a las características de cada base de datos, enfocándose en sinónimos de vitamina D y múltiples resultados funcionales. Inicialmente se buscaron otros resultados funcionales (calidad de vida, dolor, independencia y actividades de la vida diaria); sin embargo, se encontraron datos limitados y heterogéneos. Por lo tanto, este artículo se centra en las caídas. Un resumen de la estrategia de búsqueda está disponible en los Datos Suplementarios (publicados en el sitio web de las revistas de la Sociedad de Endocrinología en http://jcem.endojournals.org). Adicionalmente, se revisaron las secciones de referencias de los estudios elegibles y las revisiones disponibles, y se solicitaron estudios potencialmente elegibles a expertos en el tema.

Recopilación de datos

Los equipos de revisores, que trabajaron de manera independiente y en duplicado, utilizaron formularios estandarizados para evaluar todos los resúmenes y títulos. Al recuperar los estudios seleccionados, revisaron los textos completos de las publicaciones y determinaron la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos sobre la inclusión de los estudios se resolvieron por consenso, es decir, los dos revisores discutieron la elegibilidad y llegaron a un acuerdo. Los revisores extrajeron datos descriptivos, metodológicos y de resultados de todos los estudios elegibles.

De los estudios incluidos, se extrajeron datos que describían la población (p. ej. edad, sexo, lugar de residencia, comorbilidades y estado de vitamina D), la intervención (tipo de intervención para aumentar los niveles de vitamina D, dosis y vía de administración), el diseño del estudio y sus componentes de calidad, así como los datos correspondientes a los resultados de interés. Para las variables de resultado dicotómicas, se construyeron tablas 2x2 a partir de cada estudio; cuando no estaban disponibles, se utilizaron las medidas de resumen y los intervalos de confianza (IC) ajustados.

Para evaluar el riesgo de caídas, consideramos el número de pacientes que experimentaron al menos una caída como el evento (resultado) de interés. No utilizamos el número total de caídas para este fin, ya que la correlación del resultado dentro de cada paciente es alta (es decir, pocos pacientes en una cohorte suelen sufrir la mayoría de las caídas), lo que podría exagerar el riesgo estimado. Esta suposición se puso a prueba mediante un análisis de sensibilidad. Con el objetivo de disminuir el efecto del sesgo de publicación, se intentó contactar a los autores de todos los estudios incluidos para determinar si se habían recopilado resultados que no fueron reportados, y para aclarar los datos cuando fuera necesario. Dos revisores independientes, enmascarados a la información de identificación de los estudios, evaluaron de forma conjunta la calidad metodológica de la evidencia incluida, valorando aspectos como el ocultamiento de la asignación, el enmascaramiento, las fuentes de financiación y la pérdida de seguimiento de los participantes.

Análisis estadístico

Utilizamos un metaanálisis de efectos aleatorios (5) para combinar los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) de los estudios incluidos. Los valores de OR inferiores a 1.00 indican un menor riesgo de un resultado específico como consecuencia de una intervención que incrementa los niveles de vitamina D. Se utilizó la estadística I^2, que estima el porcentaje de variación total entre los estudios atribuibles a la heterogeneidad en lugar de al azar, para evaluar dicha heterogeneidad (6). Los valores

de I^2 de 25 o menos, 50 y al menos 75% indican inconsistencia baja, moderada y alta, respectivamente. Las interacciones entre el efecto del tratamiento y los subgrupos se evaluaron mediante el método ANOVA y el análisis de meta-regresión. El sesgo de publicación se evaluó visualmente mediante la inspección del gráfico de embudo (SE plotted vs. log OR) y, estadísticamente, mediante la prueba de regresión de Egger para detectar asimetría en el gráfico. En esta regresión, el tamaño del efecto del tratamiento se refleja en la pendiente de la línea de regresión, mientras que el sesgo se captura en la intersección. El análisis estadístico se realizó utilizando Comprehensive Meta-Analysis (versión 2, 2005; Biostat Inc., Englewood, NJ).

Análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad

Para investigar las causas de la inconsistencia y las interacciones entre subgrupos y tratamientos, definimos a priori subgrupos basados en el lugar de residencia de los pacientes (comunidad vs. Centros de cuidado), la intervención para aumentar los niveles de vitamina D [suplementación oral vs. parenteral, estado de administración combinada de calcio, tipo de vitamina D (D_2 vs. D_3)] y la dosis de vitamina D (alta vs. baja; se evaluarían varias definiciones de "alta"). Dos revisores categorizaron de manera independiente los estudios como poblaciones con deficiencia de vitamina D o no deficientes, basándose en: 1) la descripción del autor sobre la población; 2) el nivel sérico basal reportado de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D]; o 3) la inclusión de pacientes con al menos dos factores de riesgo de deficiencia de vitamina D (edad avanzada, piel oscura, residencia en un hogar de ancianos, vivir alejados de la línea ecuatorial, temporada invernal, uso de protector solar, uso de velo, tabaquismo, obesidad, enfermedades de malabsorción, enfermedades renales o hepáticas, y uso de medicamentos como anticonvulsivos, glucocorticoides y medicamentos para el VIH) (7). También evaluamos si los estudios que documentaron un alto cumplimiento (adherencia >80%) o un aumento en los niveles séricos de 25(OH) D mostraban un efecto del tratamiento significativamente diferente en comparación con aquellos con baja adherencia o un aumento de nivel no documentado, respectivamente. Además, analizamos el impacto de la duración del seguimiento del estudio como variable independiente continua sobre el tamaño del efecto. También se consideró el efecto de la calidad del estudio en el efecto del tratamiento, comparando los estudios de alta calidad (donde se ocultó la asignación y al menos los pacientes o proveedores estaban cegados) con los de menor calidad.

Realizamos un análisis de sensibilidad para determinar si las conclusiones del estudio se ven afectadas por la elección de: 1) el método de metaanálisis (modelo de efectos aleatorios frente a modelo de efectos fijos); 2) el punto de corte que define la dosis alta de vitamina D (definida como >800, ≥800 o >600 UI/día); y 3) la definición de eventos de caídas (usando el "número de pacientes que experimentaron al menos una caída" en comparación con el "número total de caídas").

RESULTADOS

Identificación del estudio

Identificamos 26 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad. La (**Figura 1**) muestra el proceso de selección de estudios. Estos estudios incluyeron a 45,782 participantes, quienes fueron asignados al azar a una forma de vitamina D o a una intervención de control (edad media, 76 años; 78% mujeres; y tamaño mediano del

estudio, 604 participantes). Los pacientes presentaban un alto riesgo de caídas (15–69%; mediana, 50%). La duración de la administración de vitamina D en estos estudios varió de 3 a 62 meses (mediana, 12 meses). La estadística κ para el acuerdo entre revisores en la selección de estudios varió entre 0.70 y 0.80. Contactamos a los autores de 22 estudios (8-29) para confirmar los datos recopilados y solicitar información adicional o aclaraciones según fuera necesario. La (Tabla 1) detalla los estudios incluidos. Se encontraron doce ensayos adicionales que evaluaron otros resultados funcionales, como el dolor y la calidad de vida; sin embargo, estos ensayos eran heterogéneos en términos de población, entorno y resultados, por lo que no se agruparon cuantitativamente. La descripción de sus características y hallazgos se presenta en la (**Tabla Suplementaria 1**).

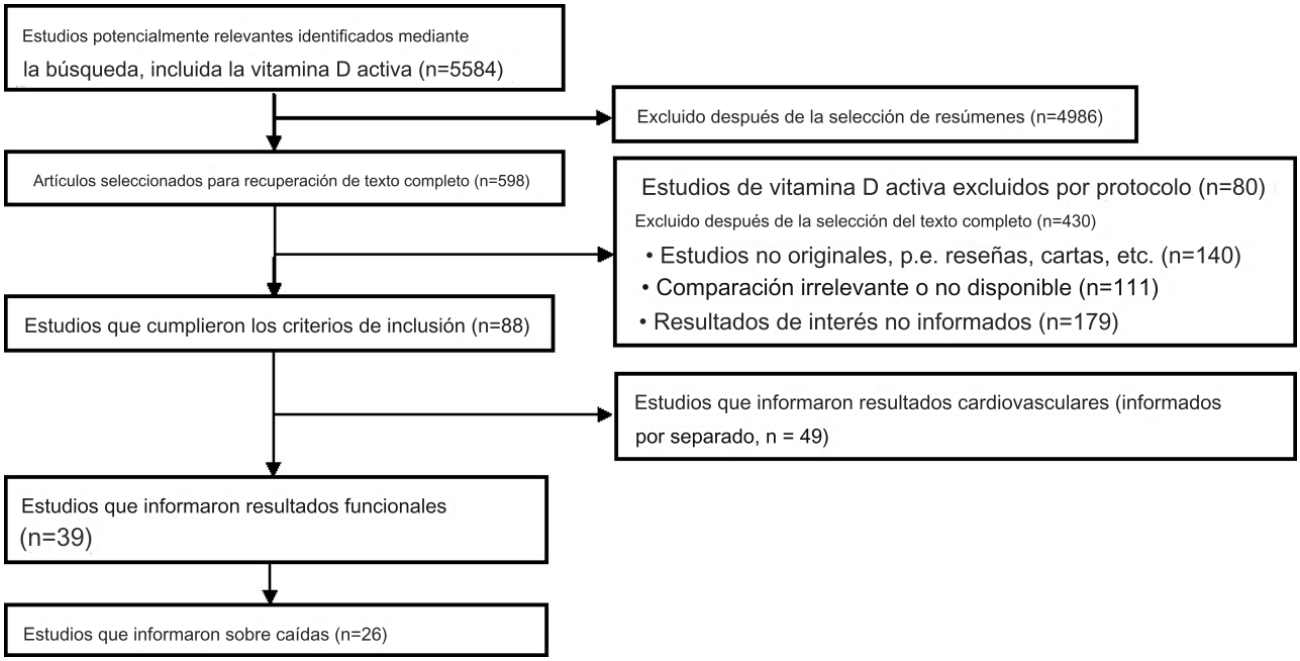

Fig. 1 El proceso de selección de estudios.

Tabla 1. Descripción del estudio

Primer autor, año	Edad (años)	% Femenino	Población	Intervención	Duración (meses)	Control	Pre/post 25(OH) D	Se documentó un aumento en el nivel del grupo de intervención.	Tasa de adherencia
Chapuy, 1992	84	100	Mujeres sanas ambulatorias	D3 800 UI + 1200 mg de calcio por vía oral una vez al día	18	Placebo	16/42	Sí, en un 162%	83%
Graafmans, 1996	80	74	Ancianos ambulatorios	D3 400 UI/PO/qd	7	Placebo	No disponible/No disponible	NR	NR
Peichl, 1999	NR	100	Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y fractura vertebral	D 400 UI + 500 mg de calcio una vez al día	12	200 UI de calcitonina nasal dos veces al día cada dos meses; más 500 mg de calcio una vez al día	No disponible/No disponible	NR	NR
Pfeifer, 2000	75	100	Mujeres mayores sanas y ambulatorias	D 800 UI + calcio 1200 mg una vez al día	2	1200 mg de calcio	24,63 (12,14)/NR	Sí, por 18.30	96%
Chapuy, 2002	85	100	Mujeres mayores ambulatorias que asisten a centros de cuidado	D3 800 UI + 1200 mg de calcio elemental por vía oral/qd	24	Placebo	8,5 (5,3)/NR	Sí	>95%
Bischoff, 2003	85	100	Mujeres mayores residentes en centros de cuidado con deficiencia de vitamina D	D3 800 UI + carbonato de calcio 1200 mg PO/qd	3	1200 mg de calcio una vez al día	12.3/26.2	Sí, en más del 70%	>90%
Latham, 2003	79	53	Centro de rehabilitación geriátrica	D 300.000 UI/PO/una vez	N R	Placebo	17/NR	Sí, por 9	100%
Trivedi, 2003	75	24	Ancianos	D3 100.000 UI/PO/q 4 meses	60	Placebo	NR/74.3	Sí	80%
Dhesi, 2004	77	78	Ancianos ambulatorios con antecedentes de caídas y 25(OH) D ≤12 µ g/litro	D2 600.000 UI/im/una vez	6	Placebo	10,4/17,5	Sí	NR
Harwood, 2004	82	100	Mujeres mayores con fractura de cadera,	D2 300.000 UI/im/una vez o D3 800 UI + 1.000	12	Ninguno	28–30/40–50	Sí	NR

			probablemente con deficiencia de vitamina D	mg de calcio por vía oral/una vez al día					
Flicker, 2005	83	95	Centros de atención asistida y hogares de ancianos; nivel de 25(OH) D entre 25 y 90 nmol/litro	D2 10.000 UI semanales, luego 1.000 UI + 600 mg de carbonato de calcio una vez al día	24	Placebo + 600 mg de calcio elemental qd	25–90/NR	No	86%
Grant, 2005 [c]	77	85	Personas mayores con capacidad de movilizarse con fracturas de bajo traumatismo	D3 800 UI/PO/qd	24 y 62	Placebo	No disponible/No disponible	NR	No está claro/se ha determinado mediante el cuestionario
Larsen, 2005	74	62	Personas mayores que viven en la comunidad	D3 400 UI + 1000 mg de calcio una vez al día	42	Ninguno	No disponible/No disponible	NR	NR
Porthouse, 2005	77	100	Mujeres mayores con factores de riesgo de fractura de cadera	D3 800 UI + 1000 mg de carbonato de calcio una vez al día + educación para la prevención de fracturas	12	Folleto sobre la ingesta de calcio en la dieta y la prevención de caídas	No disponible/No disponible	NR	63%
Sato, 2005	74	100	Pacientes con hemiplejia post accidente cerebrovascular, probablemente con deficiencia de vitamina D	D2 1000 UI/PO/qd	24	Placebo	28,5/27,2	No	NR
Arden, 2006	79	54	Ancianos	D2 300.000 UI/im/año	36	Placebo	No disponible/No disponible	NR	NR
Bischoff-Ferrari, 2006	71	55	Personas mayores sanas y ambulatorias en la comunidad	D3 700 UI + 500 mg de calcio por vía oral una vez al día	36	Placebo	28–33/41–44	Sí	82%
Law, 2006	85	76	Residentes de hogares de ancianos	D2 1.100 UI/día	10	Ninguno	47/74	Sí	NR
Broe, 2007	89	73	Residentes de hogares de ancianos	D2 200, 400, 600, 800 UI/PO/una vez al día	5	Placebo [b]	19.5/24–30	Sí	97,6%

Burleigh, 2007	83	59	Salas de rehabilitación en una unidad geriátrica aguda, probablemente deficientes en vitamina D	D 800 UI + 1200 mg de carbonato de calcio por vía oral una vez al día	1	Calcio 1.200 mg	22/NR	No	88%
Karkkainen, 2009	69	100	Mujeres ambulatorias	D3 800 UI + 1000 mg de calcio por vía oral una vez al día	36	Ninguno	No disponible/No disponible	NR	NR
Berggren, 2008	87	74	Fracturas del cuello femoral	D3 800 UI + 1000 mg de calcio por vía oral una vez al día + programa de prevención de caídas	12	Ninguno	No disponible/No disponible	NR	NR
Pfeifer, 2009	77	75	Personas mayores que viven en la comunidad de manera ambulatoria	D 800 UI + 1000 mg de calcio por vía oral una vez al día	12	1.000 mg de calcio	22/33,7 [d]	Sí	100% [a]
Prince, 2008	77	100	Mujeres mayores con antecedentes de caídas y niveles bajos de vitamina D sérica	D2 1000 UI + 1000 mg de citrato de calcio una vez al día	12	Placebo más calcio 1.000 mg/día	<24/61	Sí, en un 28%	86%
Sanders, 2010	76	100	Mujeres mayores ambulatorias con riesgo de fracturas	500.000 UI por vía oral al año durante 3 a 5 años	36–60	Placebo	21/22–29,7	Sí	NR
Witham, 2010	79	34	Personas mayores con CHF	100.000 D2 IU/PO con 10 semanas de diferencia	Dos veces, con 10 semanas de diferencia	Placebo	8.3	Sí, 9.2	100%, administración supervisada

Los resultados de vitamina D en suero [25(OH) D] se presentan en ng/ml; algunos valores fueron convertidos de nmol/litro a ng/ml dividiendo por 2.496. **CHF**, insuficiencia cardíaca congestiva; **PO**, por vía oral; **qd**, diariamente; **Vit D**, vitamina D; **D2**, ergocalciferol; **D3**, colecalciferol; **NR**, no reportado

a. Este estudio excluyó a los pacientes no adherentes al tratamiento del análisis.

b. Los datos se dividieron, agrupando a los pacientes que recibieron 600 y 800 UI como el grupo de intervención.

c. El ensayo siguió un diseño factorial. Solo se presentan los datos de vitamina D frente a placebo.

d. El valor después de la intervención aumentó a 1 año, pero disminuyó a los 2 años de seguimiento.

Calidad del estudio

Dos estudios utilizaron la distribución aleatoria por grupos, definidos geográficamente [partes separadas de instalaciones de cuidado residencial en un estudio (30) y centros de servicios sociales públicos ambulatorios en el segundo estudio (31)]. La asignación fue oculta en 18 de los 26 ensayos, y tanto los pacientes como los cuidadores estaban cegados en 18 de ellos. La asignación fue oculta en 18 de los 26 ensayos, y tanto los pacientes como los cuidadores estaban cegados en 18 de los 26 ensayos. La falta de seguimiento no se reportó en nueve de los 26 ensayos, y la proporción de pacientes que abandonaron el estudio durante el seguimiento varió del 0 al 52%, con una media del 10%. La financiación incluyó recursos con fines de lucro en el 34% de los estudios. La estadística κ para el acuerdo entre revisores sobre los diferentes elementos de la calidad del estudio varió entre 0.87 y 1.00. La (**Tabla 2**) describe la calidad del estudio.

Metaanálisis

La vitamina D se asoció con una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de caídas (OR para el riesgo de sufrir al menos una caída, 0.86; IC del 95%, 0.77–0.96; I^2 = 66%; 26 estudios; **Fig. 2**). La prueba I^2 indica la presencia de una heterogeneidad estadística considerable entre los estudios; por lo tanto, realizamos análisis de subgrupos para investigar factores que podrían explicar esta heterogeneidad.

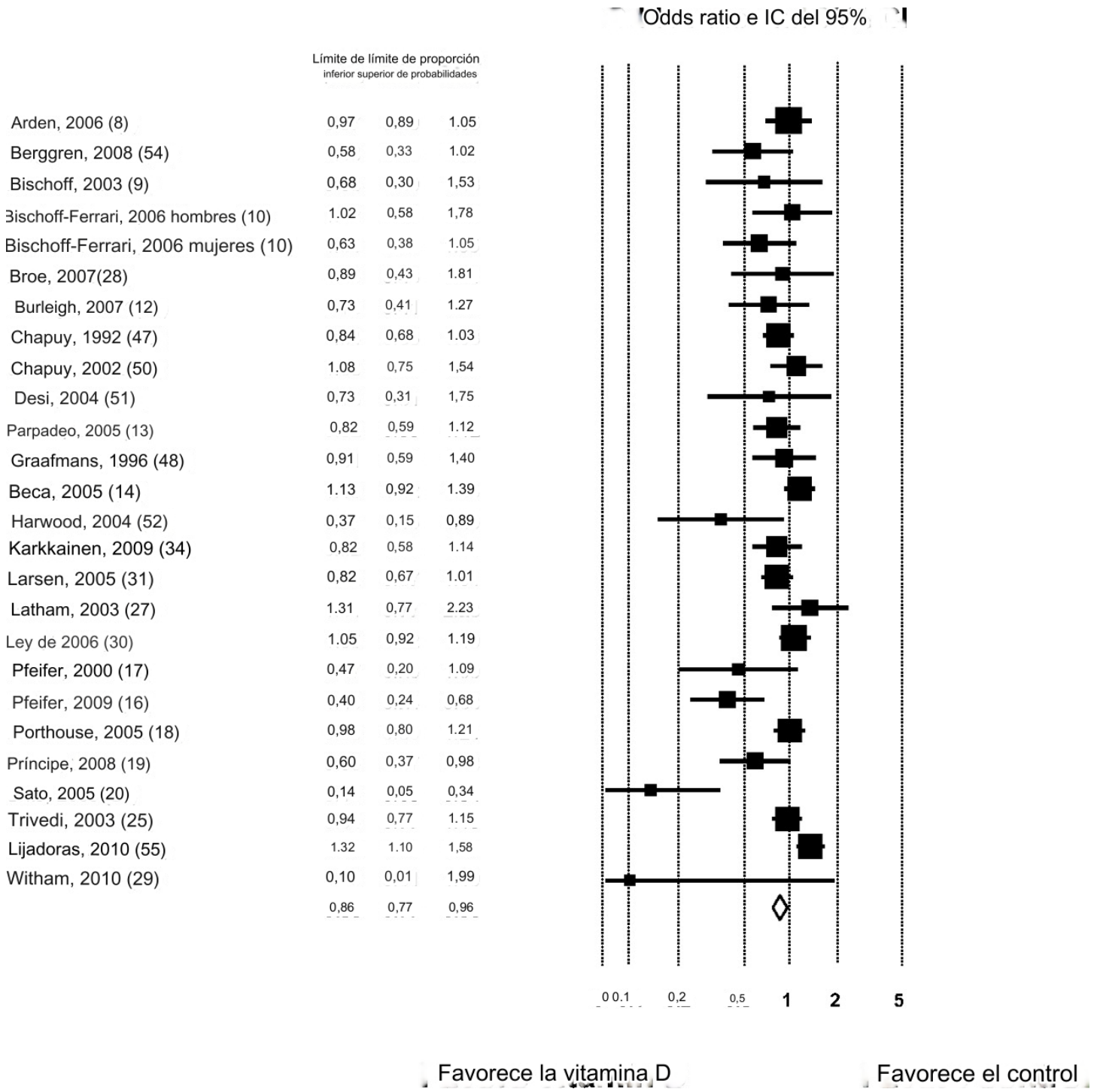

Fig. 2 Metaanálisis de efectos aleatorios del OR de pacientes que experimentaron al menos una caída. $I^2 = 66\%$; valor p para la prueba de heterogeneidad = 0.01.

La (**Tabla 3**) resume los análisis de subgrupos. No se encontraron interacciones significativas entre el efecto de los subgrupos en los análisis basados en el tipo de residencia de los pacientes (comunidad vs. Centro de cuidado), la vía de administración de vitamina D (oral vs. parenteral), el tipo de intervención para aumentar la vitamina D (D_2 vs. D_3), la calidad del estudio (alta vs. baja), la adherencia en el grupo de intervención (>80% vs. menor adherencia), ni si el estudio documentó un incremento en los niveles séricos de 25(OH) D en el grupo de intervención. El

efecto de la duración del estudio sobre el riesgo de caídas se evaluó mediante meta-regresión, sin encontrar una asociación significativa (P = 0.16).

Se observó una interacción significativa al clasificar los subgrupos según el estado de vitamina D de los pacientes (deficiente vs. no deficiente), lo que sugiere una mayor disminución en el riesgo de caídas en los pacientes con deficiencia. Aunque no encontramos una interacción significativa entre el sexo y el riesgo de caídas en los estudios, dos estudios reportaron análisis de subgrupos dentro del mismo estudio que mostraron un efecto mayor (incremento en la reducción en el riesgo de caídas) en mujeres en comparación con hombres (10,31). La interpretación de las comparaciones dentro del estudio es más fiable que la de las comparaciones entre estudios (32); por lo tanto, es probable que exista un efecto mayor en las mujeres.

Se encontró una interacción estadísticamente significativa entre el riesgo de caídas y el estado de administración combinada con calcio (P = 0.01), lo que sugiere que la reducción en el riesgo de caídas fue mayor cuando se administró calcio a ambos grupos del estudio. El uso de un modelo de efectos fijos en lugar de un modelo de efectos aleatorios no modificó ninguna de las conclusiones del estudio. Al utilizar el número de caídas (en lugar del número de pacientes que cayeron) para evaluar el riesgo, también encontramos una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de caídas asociada con la administración de vitamina D. (OR, 0.79; IC del 95%, 0.70–0.88; I^2 = 90%). Sin embargo, la disminución en el riesgo fue más evidente, lo cual es predecible considerando la correlación intra individual del resultado, y fue más precisa debido al mayor número de eventos (caídas). La exclusión de los dos estudios en los que se utilizó la aleatorización por grupos no alteró la conclusión del estudio sobre las caídas (OR, 0.80; IC del 95%, 0.71–0.92). Modificar la definición de "dosis alta" de vitamina D de más de 800 UI/d a al menos 800 UI/d o a más de 600 UI/d no cambió la conclusión sobre la falta de una interacción estadísticamente significativa entre la dosis y el riesgo de caídas. Finalmente, la exclusión de un estudio (20) con el mayor riesgo preexistente de caídas (población con accidente cerebrovascular) no afectó las conclusiones del estudio (OR, 0.88; IC del 95%, 0.80–0.96; I^2 = 62%).

Tabla 2. Calidad del estudio

Primer autor, año	Falta de seguimiento (%)	Enmascaramiento	Ocultamiento de la asignación	Financiamiento	F/U (meses)
Chapuy, 1992	4	Cuidadores, pacientes	Probablemente no	NR/NC	18
Graafmans, 1996	NR	Cuidadores, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Incluye fuentes con fines de lucro	7
Peichl, 1999	NR	No/NR	Probablemente no	NR/NC	12
Pfeifer, 2000	2	Cuidadores, pacientes	Probablemente no	Incluye fuentes con fines de lucro	12
Chapuy, 2002	31	Cuidadores, pacientes	Probablemente no	Incluye fuentes con fines de lucro	24
Bischoff, 2003	NR	Cuidadores, evaluadores de resultados, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	3
Latham, 2003	9	Pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	6
Trivedi, 2003	NR	Cuidadores, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	60
Dhesi, 2004	6	Pacientes	Probablemente no	Sin fines de lucro	6
Harwood, 2004 (	Dieciséis	No	Probablemente si	Incluye fuentes con fines de lucro	12
Flicker, 2005	41	Cuidadores, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	24
Grant, 2005	13% a los 4 meses	Cuidadores, pacientes	Probablemente si	NR/NC	24 y 62
Larsen, 2005	NR	No	Probablemente no	Incluye fuentes con fines de lucro	42
Porthouse, 2005	3	Cuidadores, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Incluye fuentes con fines de lucro	25
Sato, 2005	11	Cuidadores, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	NR/NC	24
Arden, 2006	NR	Pacientes	Probablemente no	Sin fines de lucro	36
Bischoff-Ferrari, 2006	NR	Cuidadores, evaluadores de resultados, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	36
Law, 2006	NR	No/NR	Probablemente si	Sin fines de lucro	10
Broe, 2007	10	Cuidadores, evaluadores de resultados, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	5
Burleigh, 2007	2.9	Cuidadores, evaluadores de resultados, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Incluye fuentes con fines de lucro	1
Karkkainen, 2009	NR	No/NR	Probablemente no	Sin fines de lucro	36
Smith, 2007	52	Cuidadores, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	36
Berggren, 2008	21	Cuidadores	Probablemente si	Sin fines de lucro	12

Prince, 2008	4.3	Cuidadores, evaluadores de resultados, recopiladores de datos, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	12
Pfeifer, 2009	NR	Cuidadores, pacientes	Probablemente no	Incluye fuentes con fines de lucro	20
Sanders, 2010	10	Cuidadores, pacientes	Sí	Sin fines de lucro	12
Witham, 2010	1	Cuidadores, pacientes	Probablemente si	Sin fines de lucro	4.7

F/U, seguimiento; **RCT**, ensayo controlado aleatorio; **NR/NC**, no reportado o no claro.

Tabla 3. Riesgo de caídas: análisis de subgrupos (modelo de efectos aleatorios)

Subgrupo	O (IC del 95%)	Número de estudios	*P* (Prueba de *interacción*) [b]
Vivienda de la población			0,51
Vivienda comunitaria	0,80 (0,69–0,93)	16	
Centro de cuidado	0,87 (0,71–1,07)	10	
Vía de administración			0,16
Intramuscular	0,52 (0,27–1,01)	2	
Oral	0,85 (0,76–0,95)	24	
Estado de deficiencia de vitamina D			0.00
No deficiente	0,90 (0,81–0,99)	20	
Deficiente	0,53 (0,39–0,72)	6	
Incremento documentado del nivel sérico de 25(OH) D			0,86
Sí	0,82 (0,70–0,96)	16	
No/NR	0,84 (0,72–0,98)	10	
Vitamina D2 *vs* D3			0,58
D2	0,79 (0,65–0,97)	8	
D3	0,85 (0,74–0,97)	18	
Adherencia >80%			0,52
Sí	0,81 (0,69–0,94)	13	
No	0,87 (0,75–0,99)	13	
Dosis de vitamina D [a]			0,28
Alta dosis	0,82 (0,73–0,93)	18	
Dosis baja	1,00 (0,72–1,37)	8	
Estado de coadministración de calcio			0,01 [b]
Vitamina D + calcio *vs.* placebo	0,83 (0,72–0,93)	10	
Vitamina D *vs.* placebo	0,97 (0,84–1,11)	10	
Vitamina D + calcio *vs.* calcio	0,63 (0,50–0,81)	6	
Calidad del estudio			0,62
Alto	0,82 (0,72–0,93)	19	
Bajo	0,87 (0,72–1,05)	7	

a. Se define como dosis alta aquella que supera las 800 UI/d; al cambiar la definición de dosis alta a un mínimo de 800 UI/d o al menos 600 UI/d, el valor P para la prueba de interacción se modifica a 0.85 y 0.92, respectivamente.

b. La prueba de interacción se lleva a cabo utilizando el método ANOVA.

Sesgo de publicación

La inspección del diagrama de embudo para el resultado de caídas sugiere la presencia de sesgo de publicación; es decir, un cuadrante vacío donde estudios pequeños, no publicados, podrían haber mostrado una menor reducción en las caídas (**Fig. Suplementaria 1**). Se observa una interpretación similar al realizar la prueba de regresión de Egger (intercepto de -1.56; IC del 95%, -2.41 a -0.65; P = 0.01, lo que indica la presencia de sesgo de publicación). Sin embargo, los diagramas de embudo pueden ser confusos, especialmente cuando existen diferencias muy evidentes (33).

DISCUSIÓN

Principales Hallazgos

Realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la mejor evidencia de investigación disponible sobre el efecto de la vitamina D en las caídas. Encontramos una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de caídas, que fue consistente en los análisis de sensibilidad. La reducción del riesgo de caídas parece ser más evidente en pacientes con deficiencia de vitamina D. Esta deducción aumenta por el hecho de que, incluso en las cohortes que no pudimos clasificar como probablemente deficientes en vitamina D, una gran proporción de los participantes probablemente presentaba deficiencia (por ejemplo, pacientes ancianos que vivían en climas de regiones frías, aunque el estudio no midió el estado de vitamina D). Por lo tanto, la reducción de caídas observada en cohortes que no presentaban deficiencia podría atribuirse a una deficiencia no detectada. Además, las comparaciones dentro de los estudios en dos investigaciones sugirieron que el riesgo de caídas podría ser más elevado en mujeres. En un ensayo, la suplementación con vitamina D redujo significativamente las caídas que requerían atención médica en mujeres (OR, 0.72; IC del 95%, 0.53–0.97) (34). Los datos sobre calidad de vida, dolor, independencia y capacidad para realizar actividades de la vida diaria eran limitados. La reducción de caídas en estudios que no administraron vitamina D no fue estadísticamente significativa y fue más evidente en aquellos que suministraron calcio a ambos grupos de estudio.

La disminución de caídas relacionada con la vitamina D es biológicamente probable y puede darse por varios mecanismos. Los niveles bajos de 25(OH) D en suero están relacionados con una disminución en la potencia y fuerza muscular (35). Los receptores de vitamina D se encuentran en el tejido muscular, y su activación estimula la síntesis de proteínas musculares (36-38). Esto puede contribuir a una disminución en el balance corporal, a una mejora en la fuerza muscular y, por último, a una menor propensión a las caídas (16,36). Además, el hiperparatiroidismo secundario que se desarrolla como resultado de la deficiencia de vitamina D también puede influir en el aumento del riesgo de caídas. La hipofosfatemia, resultante de niveles elevados de PTH, puede ocasionar debilidad muscular (35,39). Además, los niveles elevados de PTH, que se ha demostrado que afectan el metabolismo de las proteínas esqueléticas en modelos animales (40), se han asociado con una función muscular afectada en algunos estudios (2), aunque no en todos (35,41).

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Es probable que el sesgo de publicación haya afectado los resultados presentados en esta revisión. Aunque es difícil evaluar cuantitativamente el sesgo de publicación, las pruebas estadísticas realizadas en este metaanálisis sugieren que se ha exagerado la estimación de la reducción del riesgo de caídas. La presencia de heterogeneidad moderada puede debilitar estas conclusiones sobre el sesgo de publicación y reducir la calidad general de la evidencia. Además, los pacientes de esta revisión presentaban un alto riesgo de caídas, como lo indica la elevada tasa de caídas en los grupos de control; por lo tanto, generalizar los resultados a otros grupos con menor riesgo disminuirá aún más la calidad de la evidencia debido a la falta de relación directa. Las fuentes dietéticas de vitamina D representan una intervención que podría complicar la interpretación de la intervención en estudios no cegados y podría sesgar los resultados hacia una hipótesis nula. En este contexto, la mayoría de los pacientes presentaban deficiencia de vitamina D, lo que sugiere que las fuentes dietéticas eran mínimas en comparación con la dosis administrada como intervención; por lo tanto, es poco probable que los resultados estén sesgados debido a dicha intervención. Cabe destacar que los análisis de sensibilidad y subgrupos presentados en este informe son análisis agregados a nivel de estudio; por lo tanto, las deducciones sobre las interacciones de subgrupos están limitadas por el sesgo ecológico y deben interpretarse con cautela. Estas limitaciones pueden resolverse al agrupar datos individuales de pacientes para examinar posibles modificadores de los efectos del tratamiento (42).

Las fortalezas de esta revisión provienen de la exhaustiva búsqueda de literatura, la capacidad de replicación y basada en un protocolo del estudio, y la implementación de medidas de protección contra sesgos, como la revisión de artículos y la extracción de datos llevadas a cabo por revisores cegados.

COMPARACIÓN CON OTRAS REVISIONES

Bischoff-Ferrari et al. (36), realizaron un metaanálisis que evaluó los efectos de la suplementación con vitamina D en la incidencia de caídas, actualizado en 2009 (43). Nuestra estimación del riesgo de caídas es similar a la de ellos (OR de 0.84 frente a 0.87), lo que valida ambas estimaciones. Sin embargo, en el presente informe se incluyen más pacientes (un aumento de cuatro veces en el tamaño de la muestra) debido a que los criterios de inclusión de Bischoff-Ferrari et al. (36) se restringieron a ensayos controlados aleatorios doble ciego con definiciones específicas de caídas. Los criterios de inclusión más amplios permiten una mejor evaluación de la heterogeneidad y solo pueden introducir sesgos si la identificación de caídas en los ensayos incluidos fue incompleta o inexacta. No encontramos diferencias en las estimaciones entre estudios de mayor calidad y aquellos de menor calidad, lo que valida el procedimiento de agrupamiento en el que se combinan todos los estudios. También intentamos investigar el efecto en otros resultados funcionales, sin embargo encontramos datos limitados.

En el metaanálisis de Bischoff-Ferrari et al., se concluyó que la reducción de caídas solo se observó en estudios que utilizaron dosis altas de vitamina D (44). No encontramos tal efecto, lo cual presenta relación con el análisis de los datos de Bischoff-Ferrari realizado en el informe del Instituto de Medicina sobre la vitamina D. Esto también es coherente con otro ensayo en el que el tratamiento con colecalciferol a dosis más altas no disminuyó

las caídas en comparación con una dosis más baja (2000 frente a 800 UI/d), sugiriendo la ausencia de un efecto dosis-respuesta (reducción del 28%; IC del 95%, −4 a 68%).

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LA INVESTIGACIÓN

El conjunto de evidencia disponible respalda una disminución en el riesgo de caídas asociadas a la vitamina D. La calidad general (riesgo de sesgo) de esta evidencia se clasifica como moderada, debido a la heterogeneidad moderada no explicada observada en el metaanálisis y la posibilidad de sesgo de publicación. La dosis y la duración óptimas del tratamiento con vitamina D, así como la población objetivo para esta intervención, aún no están completamente definidas. El documento de guías de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología detalla las implicaciones para los profesionales de salud y los pacientes (53). Los ensayos futuros deberían clasificar a los participantes según el riesgo inicial de caídas y evaluar diferentes esquemas de dosificación. También se debe investigar el efecto de la suplementación en otros resultados funcionales. Por lo tanto, se recomienda que todos los futuros ensayos de vitamina D, independientemente de su propósito o resultados, utilicen cuestionarios estandarizados y midan resultados relevantes para los pacientes, (46) como la calidad de vida, otros aspectos de la función física y la independencia.

CONCLUSIONES

La vitamina D, en combinación con el calcio, reduce el riesgo de caídas. La disminución observada en los estudios sin administración combinada de calcio no alcanzó significancia estadística. La mayoría de la evidencia proviene de ensayos que incluyeron a mujeres mayores.

Referencias

1. Perez-López FR 2007 Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. Maturitas 58:117–137
2. VisserM, Deeg DJ, Lips P 2003 Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab 88:5766 –5772
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG 2009 Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol 62:1006 –1012
4. Swiglo BA, Murad MH, Schu¨ nemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM 2008 a case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the GRADE system. J Clin Endocrinol Metab 93:666 – 673
5. DerSimonian R, Laird N 1986 Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 7:177–188
6. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG 2003 Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 327:557–560
7. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF 2008 Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol 52:1949 –1956
8. Arden NK, Crozier S, Smith H, Anderson F, Edwards C, Raphael H, Cooper C 2006 Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture. Arthritis Rheum 55:610 – 615
9. Bischoff HA, Sta¨helin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M 2003 Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 18:343–351

10. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B 2006 Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. Arch Intern Med 166: 424 – 430

11. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendan˜ o M, Hirsch S 2006 Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. Exp Gerontol 41:746 –752

12. Burleigh E, McColl J, Potter J 2007 Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial. Age Ageing 36:507–513

13. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, Thomas J, Lowndes C, Hopper JL, Wark JD 2005 Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. J Am Geriatr Soc 53:1881–1888

14. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA 2005 Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 365:1621–1628

15. Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA 2003 Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. J Am Geriatr Soc 51:1762–1767

16. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H 2009 Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporos Int 20:315–322

17. PfeiferM, Begerow B,Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C 2000 Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J BoneMiner Res [Erratum 16:1935 (2001)] 15:1113–1118

18. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ 2005 Randomised controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. BMJ 330:1003–1006

19. Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K 2008 Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. Arch Intern Med 168:103–108

20. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K 2005 Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. Cerebrovasc Dis 20:187–192

21. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K 2005 Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 20:1327–1333

22. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J 2005 Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease. Bone 36:61– 68

23. Sato Y, Metoki N, Iwamoto J, Satoh K 2003 Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in stroke patients. Neurology 61:338 –342

24. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C 2007 Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Rheumatology 46:1852–1857

25. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT 2003 Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 326:469

26. Warner AE, Arnspiger SA 2008 Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. J Clin Rheumatol 14:12–16

27. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA,Moseley A, Cameron ID 2003 A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). J Am Geriatr Soc 51:291–299

28. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP 2007 A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. J Am Geriatr Soc 55:234 –239

29. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME 2010 The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. Circ Heart Fail 3:195–201

30. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F 2006 Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. Age Ageing 35:482– 486

31. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A 2005 Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. Aging Clin Exp Res 17:125–132

32. Guyatt G, Wyer P, Ioannidis J 2008 When to believe a subgroup analysis. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, eds. Users' guide to the medical literature. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill

33. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I 2006 The case of the misleading funnel plot. BMJ 333:597– 600

34. Karkkainen MK, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini L, Rikkonen T, Sirola J, Honkanen R, Arokoski J, Alhava E, Kroger H 2010 Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65–71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). Maturitas 65:359 –365 J Clin Endocrinol Metab, October 2011, 96(10):2997–3006 jcem.endojournals.org 3005 Downloaded from https://academic.oup.com/jcem/article/96/10/2997/2834836 by guest on 26 September 2024

35. Ward KA, Das G, Berry JL, Roberts SA, Rawer R, Adams JE, Mughal Z 2009 Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab 94:559 –563

36. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, WillettWC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB 2004 Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 291:1999 –2006

37. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ 1985 Identification of 1,25- dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. J Biol Chem 260:8882– 8891

38. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Sta¨helin HB, Dick W 2001 In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. Histochem J 33:19 –24

39. Hoogendoorn EH, White KE, Econs MJ, Hermus AR 2003 Hypophosphatemia, osteomalacia and proximal muscle weakness treated by surgery. Clin Endocrinol (Oxf) 58:796 –797

40. Garber AJ 1983 Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. J Clin Invest 71: 1806 –1821

41. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF 2000 Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int 66:419 – 424

42. Teramukai S,Matsuyama Y,Mizuno S, Sakamoto J 2004 Individual patient-level and study-level meta-analysis for investigating modifiers of treatment effect. Jpn J Clin Oncol 34:717–721

43. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J 2009 Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 339:b3692

44. Ross A, Taylor C, Yaktine A, Del Valle H 2011 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine report. Washington DC: The National Academies Press
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, Orav EJ, Sta¨helin HB, Willett WC, Can U, Egli A, Mueller NJ, Looser S, Bretscher B, Minder E, Vergopoulos A, Theiler R 2010 Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 170: 813– 820
46. Gandhi GY, MuradMH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, Swiglo BA, Isley WL, Guyatt GH, Montori VM 2008 Patientimportant outcomes in registered diabetes trials. JAMA 299:2543– 2549
47. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD,Meunier PJ 1992 Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 327:1637–1642
48. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P 1996 Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. Am J Epidemiol 143:1129 –1136
49. Peichl P, Rintelen B, Kumpan W, Bro¨ll H 1999 Increase of axial and appendicular trabecular and cortical bone density in established osteoporosis with intermittent nasal salmon calcitonin therapy. Gynecol Endocrinol 13:7–14
50. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ 2002 Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. Osteoporos Int 13:257–264
51. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ 2004 Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Age Ageing 33:589 –595
52. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ 2004 A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: the Nottingham Neck of Femur (NoNOF) Study. Age Ageing 33:45–51
53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM 2011 Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911–1930
54. Berggren M, Stenvall M, Olofsson B, Gustafson Y 2008 Evaluation of a fall-prevention program in older people after femoral neck fracture: a one-year follow-up. Osteoporos Int 19:801– 809
55. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC 2010 Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 303:1815–1822